

DAS SÄURE-BASE-GLEICHGEWICHT BEI
NEUGEBORENEN MIT ANHALTENDER HYPERKAPRIE

Doris Christel

1974

Aus der Universitäts-Kinderklinik München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

DAS SÄURE-BASE-GLEICHGEWICHT BEI NEUGEBORENEN
MIT ANHALTENDER HYPERKAPNIE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Doris Christel

aus

Halle/Saale

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Riegel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. UNTERSUCHTE KINDER	3
3. METHODEN	4
4. STEADY-STATE SEGMENTE	9
5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	11
6. ZUSAMMENFASSUNG	17
7. LITERATUR	19
8. ANHANG: TABELLEN UND ABBILDUNGEN	23
9. LEBENS LAUF	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Bei einer CO_2 -Retention versucht der Organismus durch eine Rückresorption von Bikarbonat in der Niere den pH-Wert im Extrazellulärraum normal zu halten (Übersichten bei Schwartz et al. 1965, Goldring et al. 1971).

Es gibt zwei Möglichkeiten, Daten für die physiologischen Regulationen bei akuter und chronischer CO_2 -Retention zu erhalten:

Die erste Möglichkeit besteht darin, Kohlendioxyd von bestimmter Konzentration über eine bestimmte Zeit einatmen zu lassen und eine "Kohlensäureäquilibriumskurve" aufzustellen. Säure-Base-Werte von solchen experimentell erzeugten akuten und chronischen CO_2 -Retentionen wurden 1964 bei Hunden bestimmt (Schwartz et al.). Bei gesunden Erwachsenen (Schwartz et al.) wie Säuglingen (Vollmer 1967) konnte mit Hilfe eines Rückatmungsversuches eine akute Hyperkapnie erzeugt werden. Eine Beobachtung der kompensatorischen Antwort beim Menschen über längere Zeit unter den Bedingungen eines kontrollierbaren Experiments sind aber nicht durchführbar. Deshalb wurde auf eine zweite Möglichkeit zur Bestimmung von Säure-Base-Werten bei chronischer Hyperkapnie zurückgegriffen: Es wurden die Daten von Patienten mit langdauernden obstruktiven Lungenerkrankungen gesammelt und ausgewertet. Über solche Untersuchungen haben u.a. REFSUM 1964, DULFANO und ISHIKAWA 1965, EICHENHOLZ et al. 1966, MÜLLER-PIATHE und MEINEKAT 1966 sowie bei Kindern ENGEL et al. 1968

berichtet.

Bei Neugeborenen ist die Anpassung an eine zunehmende CO_2 -Retention nur während der ersten fünf Stunden untersucht worden (Mentzel et al. 1970). Daten über die Kompensationsmechanismen bei Neugeborenen mit anhaltender Hyperkapnie wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Die Kenntnis solcher Werte ist aber wichtig, weil therapeutische Maßnahmen sich nach dem Ausmaß optimaler Adaptation richten sollten. Angaben über eine Volladaptation bei Neugeborenen sind jedoch schwer zu erhalten, weil eine CO_2 -Retention in der Regel mit einer Hypoxie einhergeht, so daß die kritische Größe pH sowohl vom CO_2 Partialdruck als auch von der hypoxiebedingten Glykolyse beeinflusst wird, das heißt, es liegt fast immer eine gemischte Acidose vor. Außerdem ist für eine optimale Anpassung zu fordern, daß der Stoffwechsel über längere Zeit ausgeglichen ist, d.h. es sollten steady-state Bedingungen vorliegen. Alle diese Voraussetzungen - Normoxie und steady-state Bedingungen - können bei Neugeborenen erreicht werden, die aufgrund respiratorischer Insuffizienz mechanisch mit Hyperoxiegemischen zum Ausgleich der Hypoxämie beatmet werden müssen; bei einzelnen Kindern läßt sich nämlich auch mit der Respiratortherapie der CO_2 Partialdruck nicht normalisieren.

Ich hatte die Aufgabe, Säure-Base-Werte bei Neugeborenen mit einer Langzeitbeatmung unter dem Aspekt anhaltender Hyperkapnie auszuwerten.

2. UNTERSUCHTE KINDER

Aus den Verläufen von 45 Neugeborenen, die länger als drei Tage mechanisch beatmet werden mußten, ergaben sich bei neun Kindern Bedingungen, die eine Auswertung ermöglichten: nämlich eine relativ stabile Hyperkapnie bei ausreichender Oxygenierung durch eine erhöhte inspiratorische O_2 -Konzentration, keine klinischen Anzeichen einer renalen Erkrankung oder kardialer Dekompensation, ausgeglichene Stoffwechselbedingungen.

Die entsprechenden anamnestischen Angaben dieser Säuglinge sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Ateminsuffizienz war bedingt durch: zentralnervöse Störungen, globale pulmonale Insuffizienz durch hyaline Membrane, obstruktive pulmonale Insuffizienz durch Aspiration, restriktive pulmonale Insuffizienz durch kongenitale Vitien und Omphalozele. Die Beobachtungsdauer reichte von zehn bis 71 Tage. Die Kinder wurden im Inkubator gepflegt. Dadurch war eine konstante Körpertemperatur ($36,5 - 37,5^{\circ}\text{C}$) gewährleistet. Die Flüssigkeitszufuhr betrug $70 - 200 \text{ ml/kg}$. $100 - 120 \text{ kcal/kg/die}$ wurden so früh wie möglich zugeführt, zunächst über eine i.v.-Infusion, später über orale Fütterung.

Sechs Kinder starben an Candidasepsis oder am akuten Herzversagen im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden zerebralen Störung bzw. der progredienten "Respiratorlunge".

3. METHODEN

3.1. Blutentnahme

Es wurde meist Kapillarblut aus der Ferse verwertet, d.h. Blut, das nach Stichincision möglichst anaerob in heparinisierte, sofort mit Plastillin verschlossene Glaskapillaren aufgezogen wurde. Daneben wurde, vor allem für die O_2 -Parameter, arterielles Blut durch Punktion einer Art. radialis oder temporalis gewonnen.

3.2. Messung der Säure-Base-Parameter

Die Säure-Base-Werte des Kapillarbluts wurden nach der Anweisung von Siggaard-Andersen nach der Äquilibrationsmethode von Astrup im Radiometer AMEL-Gerät bestimmt. Die pH-Elektrode wurde mit zwei Standardpuffern vor jeder Messung geeicht. Bei dieser Methode werden drei pH-Werte des Blutes gemessen: aktuelles pH und pH nach Äquilibrieren mit zwei bekannten, verschiedenen CO_2 Konzentrationen. Daraus können mit Hilfe des Siggaard-Andersen-Nomogramms die Säure-Base-Werte, pCO_2 , Standardbikarbonat, Basenexzeß und Pufferbasenkonzentrationen ermittelt werden. Die Messungen erfolgen bei $38^{\circ}C$. Bei Mehrfachbestimmungen beträgt der mittlere Fehler der einzelnen Messung $\pm 0,01$ pH-Einheiten.

Im arteriellen Blut wurde pO_2 , pCO_2 und pH im

pH/Gasanalyzer Modell 113 SI der Instrumentation Laboratory Inc. Boston bei 37°C direkt gemessen. Die pO₂-Elektrode (nach dem Clark-Prinzip) und die pCO₂-Elektrode (nach dem Severinghaus -Prinzip) wurden mit Gasen bestimmter Zusammensetzung (geliefert von Wösthoff Gasmischpumpen), die pH-Elektrode mit Standardpuffern geeicht.

Der Gas/Bluteichfaktor der pCO₂-Elektrode wurde berücksichtigt. Er betrug 1.05. Für die pO₂-Elektrode beträgt der Korrekturfaktor:

$$pO_2 = \frac{pO_2 \text{ gemessen} \cdot 5}{0,886} \quad (\text{Torr})$$

Der methodische Fehler der polarographischen Methoden beträgt im Bereich bis 120 Torr $\pm$ 0,7 Torr.

3.3. Berechnungen

Die Werte bei der Äquilibrationstechnik (Astrup) wurde bei 38°C, die von dem pH/Gasanalyzer Modell 113 bei 37°C ermittelt. Um vergleichbare Daten zu erhalten, wurden die nach Astrup bestimmten pH-Werte mit dem Rosenthal Korrekturfaktor und die pCO₂-Werte mit den Severinghaus Korrekturfaktoren auf 37°C umgerechnet. Die Bikarbonatkonzentration läßt sich aus der Hendersongleichung ableiten:

$$H^+ = K \cdot \frac{pCO_2}{HCO_3}$$

K entspricht dem Produkt des K'-Wertes (= 1. schein-

bare Dissoziationskonstante 794nmol/l, sie wird aus Vereinfachungsgründen als pCO_2 unveränderliche Konstante angesehen) und des Löslichkeitsfaktors für CO_2 im Plasma (0,0308 mmol/L · Torr: Bartels und Wobitzky), d.h. 794 nMol/L · 0,0308 mMol/L · Torr = 24,46 mMol · nMol/L · L · Torr.

HCO_3 läßt sich also aus pCO_2 - und pH-Werten nach folgender Formel errechnen:

$$HCO_3^- = 24,5 \cdot \frac{pCO_2}{H^+} \quad \text{mMol/L}$$

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach den Anweisungen der wissenschaftlichen Tabellen Dokumente Ceigy 1960 mit Hilfe eines Diehl Tischcomputers.

3.4. Diskussion der Methoden, Umrechnung auf arterielle Werte

Es wurden erstens verschiedene analytische Methoden angewandt und zweitens Blut verschiedenen Gefäßgebieten (arteriell und kapillar) entnommen. Deshalb mußte untersucht werden, inwieweit die gewonnenen Werte miteinander vergleichbar waren.

Zu 1. Es ist bekannt, daß die von Astrup bzw. von Siggaard-Andersen angegebene Interpolationsmethode bei hohen pCO_2 -Werten fälschlich zu hohe Werte liefert. Aus diesem Grund wurden 11 Analysen von identischen Blutproben mit beiden Geräten simultan durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 graphisch dargestellt. Die Regressionsgleichung lautet:

$$\begin{aligned} pCO_2 \text{ Astrup} &= -3,86 + 1,164 \quad pCO_2 \text{ IL} \\ r &= 0,996 \\ H^+ \text{ Astrup} &= 0,438 + 0,938 \quad H^+ \text{ IL} \\ r &= 0,996 \end{aligned}$$

Es zeigte sich bei den pH-Werten nur eine geringe Abweichung von der Identitätskurve. Deshalb konnte man die pH-Unterschiede vernachlässigen und die Werte als identisch ansehen. Dagegen fand sich tatsächlich ein um ca. 11% höherer pCO_2 -Wert nach der Äquilibrationstechnik von ASTRUP gegenüber den mit einer pCO_2 Elektrode gemessenen Werten. Die gefundenen Abweichungen wurden bei der Korrektur der individuell ermittelten Daten berücksichtigt.

Zu 2. Um nun auch die Meßunterschiede, die durch die arterielle und kapillare Blutentnahme entstanden,

festzustellen, wurden 28 Blutwerte von ein und zwei Tage alten Neugeborenen und 40 Blutwerte von über zwei Tage alten Neugeborenen jeweils simultan arteriell und kapillar bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Abb. 2 und 3 dargestellt. Im Alter bis zu 48 Stunden zeigte sich bei den pH- und pCO_2 -Werten eine erhebliche Variationsbreite.

Die Regressionsgleichungen lauten für die Altersgruppe unter 48 Stunden:

$$\text{pCO}_2 \text{ kap} = 2,43 + 1,28 \text{ pCO}_2 \text{ art}$$

$$r = 0,885$$

$$\text{H}^+ \text{ kap} = 2,87 + 1,00 \text{ H}^+ \text{ art}$$

$$r = 0,83$$

Wegen der relativ großen Streuung wurden die aus Kapillarblut gewonnenen Daten der ersten zwei Lebens-tage nicht ausgewertet.

Bei Neugeborenen, die älter als zwei Tage waren, zeigten die H^+ - und die pCO_2 -Werte nur eine geringe Abweichung von der Identitätslinie. Die pCO_2 -Werte des kutanen Blutes waren konstant höher als im arteriellen Blut.

Die Regressionen lauten für die Altersgruppe über 48 Stunden:

$$\text{pCO}_2 \text{ kap} = 0,33 + 1,10 \text{ pCO}_2 \text{ art}$$

$$r = 0,99$$

$$\text{H}^+ \text{ kap} = 10,45 + 0,7 \text{ H}^+ \text{ art}$$

$$r = 0,9$$

Alle im Kapillarblut gefundenen Werte wurden mit den angeführten Korrekturfaktoren auf arterielle Werte umgerechnet, um Vergleiche mit Literaturangaben durchführen zu können.

4. STEADY-STATE SEGMENTE

Die einzelnen Werte sind für die gewünschten steady-state Bedingungen nicht repräsentativ. Z.B. können durch wiederholte Blutsammlungen die Neugeborenen irritiert werden, ein Tubus kann obstruieren oder seine Lage ändern, so daß Stoffwechselstörungen und eine zeitweise Hypoxie auftreten. Um so und durch andere Zwischenfälle verfälschte Einzelmessungen auszuschalten, haben ENGEL und Mitarbeiter eine Segmentmethode erarbeitet, die zum Teil übernommen wurde. Zunächst sind die nach klinisch fixierten Zwischenfällen (s.o.) gemessenen Werte eliminiert worden. Dann mittelten wir die Werte von jedem Tag und verglichen diese miteinander. Unterschieden sich die Mittelwerte aufeinanderfolgender Tage nicht mehr als $\pm 10\%$ voneinander, so wurden sie gemittelt und als ein Segment betrachtet. Ein Segment besteht somit aus mindestens drei Messungen, die durchschnittliche Anzahl von gemittelten Daten für ein Segment betrug 5 Einzelwerte (vgl. Abb.4, Tab.1).

Von Bedeutung für die Relevanz der Ergebnisse ist das Vorliegen normoxischer Bedingungen. Die bei einer Globalinsuffizienz stets vorhandene Hypoxämie kann durch Hyperoxie der Atemluft meist ausgeglichen werden. Eine Kontrolle ist praktisch nur über arterielle Werte möglich. Eine Überprüfung der Gewebeoxygenierung ist routinemäßig hingegen nicht durchführbar. Man ist auf indirekte Berechnungen der O_2 -Transportkapazität angewiesen. Diese läßt sich aus den arteriellen O_2 -Parametern (p_{O_2} , pH), der O_2 -Kapazi-

tät ($Hb \times$ Hüfnerfaktor, RIEGEL 1970) und der O_2 -Affinität des Blutes (altersspezifische O_2 -Gewichtskurve, RIEGEL 1970) ableiten. Eine normale Gewebeatmung wurde angenommen, wenn die O_2 -Entladungskapazität für einen venösen O_2 -Grenzdruck von 30 Torr 3,5ml/100ml Blut und mehr beträgt; 30 Torr pO_2 und 3,5 ml arteriovenöse O_2 -Differenz sind niedrignormale Durchschnittswerte dieser Altersperiode (BARTELS et al. 1972).

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Einen typischen Verlauf der untersuchten Parameter, als Beispiel für die übrigen, gibt Abb. 4 wieder. Man erkennt kurzfristige Änderungen der einzelnen Größen, meist in Zusammenhang mit verstopfter Tubus und Tubus- bzw. Kanülenwechsel. Man sieht jedoch, daß solche akuten Änderungen auf den Wegzeitverlauf z.B. bei $p\text{CO}_2$ und Bikarbonat keinen Einfluß nehmen. Bemerkenswert konstant ist die Wasserstoffionenkonzentration. Aus dem Bild läßt sich ableiten, daß Perioden großer Konstanz vorliegen. Diese Perioden wurden für die Mittelwertbildung ausgewählt.

Von den insgesamt 507 Messungen aller Kinder konnten 263 ausgewertet werden. Die Werte für die erste (3.-7. Tag), zweite und dritte bis fünfte Lebenswoche wurden getrennt untersucht. Die Mittelwerte der untersuchten Größen dieser drei zeitlichen Abschnitte stehen in Tabelle 3. Der mittlere $p\text{CO}_2$ -Wert betrug vom 3. bis 7. Lebenstag 55 Torr (bei einer Variationsbreite von 44 bis 75 Torr), in der zweiten Lebenswoche 60 Torr (Variationsbreite von 44 bis 80 Torr) und in der 3. bis 5. Lebenswoche 67 Torr (Variationsbreite 41 bis 95 Torr). Die mittlere H^+ -Ionenkonzentration dagegen blieb relativ konstant mit 46,5 bzw. 45 nMol/L für 1., 2. und 3. Lebenswoche. Dadurch zeigte die Plasma-Bikarbonatkonzentration mit 29,31 und 36 mÄq/L Änderungen proportional dem CO_2 -Partialdruck.

Die Beziehungen der einzelnen Größen des Säure-Base -Gleichgewichtes untereinander sind in der

Abb. 5 dargestellt. Aus den Einzelmessungen konnten 56 Segmente als repräsentativ für die jeweiligen steady-state Bedingungen aufgestellt werden. In der ersten Lebenswoche war nur ein Segment über 70 Torr $p\text{CO}_2$, 8 Segmente über 50 Torr; in der zweiten Lebenswoche 2 Segmente über 70 Torr, 11 Segmente über 50 Torr; in der 3. - 5. Lebenswoche wurden 13 Segmente über 70 Torr und 24 Segmente über 50 Torr gefunden. Die relevanten Regressionswerte von den Beziehungen der einzelnen Größen des Säure-Base - Gleichgewichtes sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Der $p\text{CO}_2$ -Wert wurde stets als unabhängige Variable betrachtet. Das Verhalten von HCO_3^- und H^+ zum Plasma- $p\text{CO}_2$ ist mit den korrespondierenden Signifikanzfeldern ($\pm 2\text{SD}$) in Abb.5 dargestellt. Es zeigt ein lineares Verhältnis zwischen Plasma- $p\text{CO}_2$ und H^+ -Ionen an. Je länger eine CO_2 -Retention besteht, desto eher ist der Körper in der Lage, die H^+ -Ionenkonzentration dem Normalbereich anzunähern. Ab 2. Woche finden wir bei $p\text{CO}_2$ -Werten bis 60 Torr eine H^+ -Konzentration von 35 bis 45 nMol/L, d.h. pH-Werte im Normbereich (7,35 - 7,45). Das Verhältnis von HCO_3^- und $p\text{CO}_2$ ändert sich damit bei länger bestehender Hyperkapnie nicht erheblich.

Bemerkenswert ist, daß es sowohl bei der Regression der Beziehung H^+ zu $p\text{CO}_2$ als auch bei der Relation HCO_3^- zu $p\text{CO}_2$ zu einem zunehmenden Abflachen der Kurven kommt. Dies geht mit alkalischer pH-Werten bei $p\text{CO}_2$ -Werten unter 60 Torr einher. Es läßt sich durch eine relativ höhere Bikarbonatkonzentration in diesen $p\text{CO}_2$ -Bereichen erklären. Der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Y-Achse rückt um 5mÄq/L nach oben.

Um zu erkennen, wann die erste vorläufige Adaptation erreicht ist, wurden die gesammelten Werte der ersten Woche noch in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Werte des 2. und 3. Tages,

Gruppe 2: Werte des 4. und 5. Tages und

Gruppe 3: Werte des 6. und 7. Tages (Abb. 6).

Da es keine signifikanten Unterschiede ergab, wurde versucht, die Werte des 2. bis 4. Tages und 5. bis 7. Tages zusammenzufassen (Abb. 7). Die Regressionen sind in der Tabelle 3 aufgezeichnet. Auch hier konnten zwischen den einzelnen Gruppen keine bemerkenswerten Unterschiede festgestellt werden. Es ist daraus zu folgern, daß eine erste vorläufige Adaptation schon in den ersten 48 bis 72 Stunden stattgefunden hat.

Bemerkenswert ist der relativ hohe Plasmabikarbonatgehalt verbunden mit alkalischen Werten bei $p\text{CO}_2$ -Werten unter 60 Torr in der 3. Woche. Hier tauchte die Frage auf, ob nicht bei länger bestehender Hyperkapnie sekundär eine Hypochlorämie auftritt (Goldring et al. 1971), die durch Eigenwirkung eine Bikarbonat-Retention unterhält, d.h. daß sich eine metabolische Alkalose überlagert. Deshalb wurde die Frage nach dem Vorhandensein einer nicht erkannten metabolischen Alkalose durch Chloridmangel untersucht. Zu diesem Zwecke wurden die, allerdings nicht regelmäßig und simultan gemessenen Chlor-, Natrium- und Bikarbonatkonzentrationen ausgewertet und miteinander verglichen. Die Gegenüberstellung der Natrium- und Chloridkonzentration zeigt Abb. 8. Wie man sieht, liegen 15 von 22 Werten unter dem zu erwartenden Ver-

hältnis. Es wird vermutet, daß die Hypochlorämie durch eine verstärkte Natriumrückresorption verursacht wird (Cohn, Kassierer, Schwartz). Bei Hypercarbie ist die Hypochlorämie nötig zur Erhaltung der Elektroneutralität, d.h. Chlorid wird eliminiert, wenn Bikarbonat zunimmt. Man erwartet demnach eine Korrelation von Hypercarbie und Hypochlorämie.

Abb. 9 zeigt, daß die Regressionsgerade der Beziehung von Chlor zu Bikarbonat nicht von dem zu erwartenden Verhältnis deutlich zu unterscheiden ist. Ein primärer Chloridmangel mit konsekutivem Eikarbonat-Anstieg mag gelegentlich vorkommen, ist aber hier wegen Hyperkapnie und der daraus folgenden Hypercarbie wohl eine sekundäre Folge. Die Hypochlorämie besteht in Übereinstimmung mit dem Bedarf der Elektroneutralität im Plasma. Es ist also anzunehmen, daß die niedrigen Chloridwerte die Alkalinität bei $p\text{CO}_2$ Werten unter 60 Torr nicht bedingt. Wodurch kommt aber dieses Phänomen zustande?

Zur Beantwortung dieser Frage können wir auf zwei Untersuchungen zurückgreifen, die von Eichenholz et al. beschrieben wurden. Sie werteten die Säure-Base-Parameter von Patienten mit chronischer Hyperkapnie aus, die sich akut, d.h. in wenigen Stunden, verschlechterte (Zunahme der Hyperkapnie um mehr als 20 Torr). Es zeigte sich, daß die Adaptation von einem chronisch erhöhtem $p\text{CO}_2$ zu einem noch höherem $p\text{CO}_2$ -Wert nicht wie zu Beginn einer CO_2 Retention 48 bis 72 Stunden benötigt, sondern daß die kompensatorische Antwort durch Bikarbonat-Rückresorption aus der Niere viel schneller erreicht ist, so daß nur geringe pH-Schwankungen auftreten. Dagegen wurde gefunden, daß

bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie, die einen raschen Abfall ihrer $p\text{CO}_2$ -Werte aufweisen, z.B. von 100 auf 60 Torr, einen alkalischen pH zeigen, obwohl nach wie vor noch eine Hyperkapnie besteht. Die Bikarbonat-Konzentration nimmt zwar auch ab, aber nicht in dem gleichen Maß wie die $p\text{CO}_2$ -Konzentration. Diese Überkompensation wird damit erklärt, daß die Niere sich auf einen höheren Rückresorptions-sollwert für Bikarbonat eingestellt hat und das CO_2 schneller eliminiert wird als das Bikarbonat. Da wir bei unseren Auswertungen zunächst solche Veränderungen nicht berücksichtigten, ist anzunehmen, daß einige Werte dieser Überkompensation die Kurve der 3. bis 5. Woche bei $p\text{CO}_2$ -Werten unter 60 Torr verfälschten. Damit sind die relativ hohen Bikarbonat-Werte (durchschnittlich 36nMol/L) erklärbar. Um nun eine eventuelle Überkompensation nach Möglichkeit auszuschalten, haben wir Segmente von über 10 Tage alten Neugeborenen ausgewertet, die ständig eine graduell ansteigende Hyperkapnie zeigten (Abb.5). Wir stellten fest, daß im Unterschied zu den Werten der 3. bis 5. Woche kein alkalischer pH-Wert und Eikarbonat offensichtlich nicht überschießend vorhanden sind, daß die H^+ -Ionenkonzentration bei $p\text{CO}_2$ unter 60 Torr durchschnittlich 42nMol/L und die Bikarbonatkonzentration durchschnittlich 28mÄq/L beträgt.

Abbildungen 10 und 11 zeigen die Mittelwerte unserer Säuglinge von der 1., 2. und 3.-5. Woche, von Erwachsenen (Eichenholz et al.), von Neugeborenen im Alter bis zu fünf Stunden (Mentzel) und die chronische Hyperkapniekurve von Hunden (Schwartz et al.) ohne Berücksichtigung der jeweiligen Streuung. Man sieht, daß die Kurven vom 3.-7. Tag und der 2. Woche

nicht sehr voneinander abweichen. Es ist also anzunehmen, daß eine erste, wesentliche Adaptation vor dem 3. Tag anhaltender Hyperkapnie eintritt. Die Erwachsenenadaptation ist in der 3. bis 5. Woche erreicht. Auffallend ist, daß die Adaptationskurve der Hunde flacher verläuft als bei Erwachsenen bzw. bei Neugeborenen über drei Wochen. Dies bedeutet aber nicht, daß die menschliche Niere über bessere Kompensationsmöglichkeiten verfügt. Denn wenn man die Kurve aus den Daten von über 10 Tage alten Kindern mit ständig ansteigender Hyperkapnie betrachtet, stellt man fest, daß diese der Adaptationskurve aus den Hunderversuchen angeglichen ist. Der "Fehler" der übrigen Kurven besteht wohl demnach darin, daß bei der Sammlung von Säure-Base-Parametern Werte sich bessernder und viel verschlechternder Hyperkapnie gemeinsam ausgewertet wurden. Es wurde somit keine Rücksicht auf die verschiedenen Schwellenwerte der Niere, d.h. auf die unterschiedliche Rückresorption von Bikarbonat durch die Niere bei sprunghaftem $p\text{CO}_2$ -Anstieg oder kurzfristiger $p\text{CO}_2$ -Abnahme genommen.

Aus den genannten Gründen ist zu folgern, daß die Kurve von über 10 Tage alten Neugeborenen mit ständig graduell ansteigender $p\text{CO}_2$ -Retention die bestmögliche Adaptation an eine Hyperkapnie darstellt und nicht die Sammelkurve der 3. bis 5. Woche. Es ist weiter zu schließen, daß Neugeborene, selbst Frühgeborene, zur vollen Kompensation einer CO_2 -Retention fähig sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten von Plasma- CO_2 -Partialdruck, $-\text{pH}$ und -Bikarbonatkonzentration wurde bei 9 Neugeborenen mit anhaltender Hyperkapnie untersucht. Aus 507 Einzelmessungen der Säure-Base-Parameter konnten 263 Analysen, die unter steady-state-Bedingungen gewonnen wurden, ausgewählt und in 55 Segmente minimaler Schwankungen des CO_2 -Partialdrucks zusammengefaßt werden. Als Referenzwerte wurden, aus Vergleichsgründen, die Parameter des arteriellen Blutes genommen. Dies verlangte, Korrekturfaktoren für die im Kapillarblut bestimmten Werte zu ermitteln. Darüber hinaus wurden Korrelationsberechnungen für die zwei benützten Analyseverfahren - die ASTRUP'sche Interpolationsmethode und die polarographische Methode - angestellt. Für 3 Zeitabschnitte (3.-7. Tag; 2. Woche; 3.-5. Woche) wurden Signifikanzbanden der physiologischen Anpassung an eine chronische CO_2 -Retention erarbeitet.

Die Analyse der Säure-Base-Parameter ergab folgende Resultate:

Innerhalb von 48-72 Stunden stellte sich bei allen Neugeborenen mit von der Geburt an erhöhtem CO_2 -Partialdruck eine fast vollständige Kompensation der Hyperkapnie durch Erhöhung der Plasma-Bikarbonatkonzentration ein. Während der nächsten Tage erfolgten nur noch geringe Änderungen im Säure-Base-Haushalt. Die Maximalkompensation wurde bei 3-5 Wochen bestehender CO_2 -Retention beobachtet. Sie entspricht völlig dem bei Erwachsenen mit chronischer Hyperkapnie

gefundenen Kompensationsvermögen (EICHENHOLZ et al. 1966). Es ist jedoch anzunehmen, daß dieses Verhalten nicht der physiologischen Anpassung an eine anhaltende CO_2 -Retention entspricht: Die in der 3. Woche bei Säuglingen sowie bei Erwachsenen mit chronischer Hyperkapnie beobachtete "Überkompensation" bei CO_2 -Partialdrucken unter 60 Torr ist wahrscheinlich auf eine zeitverzögerte Anpassung der Schwellenwerte für die renale Bikarbonatrückresorption an sinkende CO_2 -Partialdrucke, also auf eine relative Hyperkarbie zu beziehen. Wählt man nämlich nur Segmente mit über Tage langsam und kontinuierlich steigenden CO_2 -Partialdrucken aus, läßt sich diese Überkompensation eliminieren. Die so gewonnenen Adaptationskurven der Neugeborenen stimmen mit denjenigen von Hunden (COHEN et al. 1964) überein, die unter exakt kontrollierten Bedingungen erarbeitet wurden. Diese Adaptationskurven der Neugeborenen mit ihren Significance Bands sind als optimale physiologische Anpassung an eine chronische CO_2 -Retention anzusehen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Astrup, P., Jorgensen, K., Siggaard-Andersen, O. and Engel, K.:
The acid-base metabolism: A new approach. *Lancet*, 1: 1035, 1960
- Bartels, H., Riegel, K.P., Wenner, J. und Wulf, K.H.:
Die Atmung in der Perinatalzeit.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1972
- Brackett, N.C., Cohen, J.J. and Schwartz, W.B.:
Carbon dioxide titration curve of normal man.
N.Engl.J.Med. 272: 6 (1965)
- Cohen, J.J., Brackett, N.C. jun. and Schwartz, W.B.:
The nature of the carbon dioxide titration curve in the normal dog.
J.Clin.Invest. 43: 777 (1964)
- Davenport, H.W.: The ABC of Acid-base-Chemistry,
ed. 4. Chicago: University of Chicago Press, 1958
- Dell, Ralph B. and Winters, Robert W.:
A model for the in vivo CO₂ equilibration curve.
Amer.J.Physiol. 219: 37 (1970)
- Dulfano, M.J. and Ishikawa, S.:
Hypercapnia: mental changes and extrapulmonary complications.
Ann.Internal Med. 63: 829 (1965)
- Eichenholz, A., Blumentals, A.W. and Walker, F.E.:
The pattern of compensatory response to chronic hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
J.Lab.and Clin.Med. 68: 265 (1966)

- Engel, Knud, Dell, Ralph B., Rahill, W. Joseph, Denning, Carolyn R. and Winters, Robert W.:
Quantitative displacement of acid-base equilibrium in chronic respiratory acidosis.
J.Appl.Physiol. 24: 288 (1968)
- Goldring, Marc B., Gennari, F. John and Schwartz, W.B.:
The influence of graded degrees of chronic hypercapnia on the acute carbon dioxide titration curve.
J.Clin.Invest. 50: 208 (1971)
- Kurtzmann, Neil A.: Relationship of extracellular volume and CO₂ tension to renal bicarbonate reabsorption.
Amer.J.Physiol. 219: 1299 (1970)
- Mentzel, H.: Die Regulationsmöglichkeit einer akuten postnatalen Hyperkapnie bei Frühgeborenen mit idiopathischem Atemnotsyndrom. Therapeutische und prognostische Folgerungen (noch nicht erschienen)
- Mentzel, H.: Die Veränderungen des pH, des Kohlensäuredruckes und der Bikarbonatkonzentration im arteriellen Blut während der ersten Lebensstunden (die in vivo CO₂ Titrationskurve des Frühgeborenen), in: Stoffwechsel des Neugeborenen. Hrsg. G. Joppich u. H.Wolf, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1970
- Müller-Plathe, O., Meinekat, E.: Quantitative Untersuchungen zur Kompensation der chronisch respiratorischen Acidose.
Dtsch.Med.Wochenschr. 51: 2284 (1966)

- Nelson, N.M., Riegel, K.P.:
A schematic approach to acid-base
therapy in the newborn.
Pediatrics 43: 821 (1969)
- Refsum, H.E.: Acid-base status in patients with
chronic hypercapnia and hypoxemia.
Clin.Sci. 27: 407 (1964)
- Riegel, K.P. Respiratory gas transport charac-
teristics of blood and hemoglobin.
in: Stave (Ed.): Physiology of the
perinatal period.
New York: Appleton-Century Crofts.
1970
- Riegel, K.P., Grebe, Dieter, Tosberg, Peter:
Die Adaptation des Säure-Base-
Gleichgewichtes bei "gesunden" Früh-
geborenen in den ersten Lebenswochen.
Ärztliche Forschung 5: 180 (1967)
- Rosenthal, T.B.: The effect of temperature on the
pH of blood and plasma in vitro.
J.Biol.Chem. 173: 25 (1948)
- Schwartz, W.B., Falbriard, Adrien and Lemieux, Guy:
The Kinetics of bicarbonate reab-
sorption during acute respiratory
acidosis.
J.Clin.Invest. 38: 939 (1959)
- Siggaard-Andersen, O.K., Engel, K., Jorgensen, K.,
Astrup, P.:
A micro method for determination of
pH, carbon dioxide tension, base at
excess and standard bicarbonate in
capillary blood.
Scand.J.Clin.et Lab.Invest. 12: 172
(1960)

- Siggaard-Andersen, O., Engel, K.:
A new acid-base nomogram. An
improved method for the calculation
of the relevant blood acid-base state.
Scand.J.Clin.et Lab.Invest. 12: 177
(1960)
- Sulyok, E.: The relationship between electro-
lyte and acid-base balance in the
premature infant during early
postpartal life.
Biol.Neonate 17: 227 (1971)
- Van Ypersele de Strihou, C., Brasseur, L. and
de Coninck, J.:
The "carbon dioxide response curve"
for chronic hypercapnia in man.
New Engl.J.Med. 275: 117 (1966)
- Vollmer, Angelika: Die Änderungen der Säure-Base-
Parameter bei Säuglingen im akuten
CO₂-Rückatmungsversuch.
Inaug.-Diss., Tübingen 1967
- Weston, P., Brinkmann, C.R., Ladner, C., Kirschbaum,
T.H. and Assali, N.S.:
Fetal and neonatal response to base
loading.
Biol.Neonate 16: 261 (1970)

Tab. I anamnestische Angaben

Nr.	Name	Geb. tag 1970	Geb. Gew.	Schwangerschaftsdauer in Wochen + Anamnese	Apgar	Einweisungsdiagnose
1	H., K. w	20.11.	1020	28, spontane Entbindung, vorzeitiger Blasensprung Glykoseurie und Adipositas	1'=5/6 5'=9	Frühgeburt
2	B., m	21.7.	1450	37, spontan, Röntgenuntersuchung in 3. Schw 'woche	4/5	Frühgeburt
3	W., H. w	5.1.	1520	33, Nephropathie, Bakteriurie, Cervixcercelage Östrogensturz-Sectio	?	Frühgeburt
4	E., A. w	24.8.	2300	? unauffällig	6	gr. Omphalozele
5	W., S. w	13.11.	2960	? unauffällig, Sectio wegen schlechter kdl. Herzöne	?	Ateminsuffizienz Cyanose
6	A., S., m	12.10.	3100	40, unauffällig	?	Omphalozele
7	F., C. w	19.6.	4190	38, Sectio wegen Gefahr einer Uterusruptur	1'=2 5'=3 10'=7	Asphyxie, Verdacht auf Fruchtwasser- aspiration
8	F., M. m	1.12.	4340	? Sectio wegen Mißverhältnis- ses zwischen Kopf u. Becken	1'=4 5'=10	Verdacht auf Vit. cordis
9	A., P. m	13.11.	4400	41, unauffällig	9	Coma unklarer Genese

Fortsetzung von Tab. 1

Nr.	Anzahl der Messungen		Anzahl der Segmente	in Segmenten erfaßte Analysen
	insgesamt	> 70 Torr pCO ₂ davon	> 50 Torr pCO ₂	
1	70	35	64	8 33
2	48	4	21	3 9
3	64	14	38	11 31
4	35	1	19	4 24
5	18	0	16	2 15
6	98	41	79	7 63
7	66	26	38	8 26
8	70	7	33	8 49
9	37	2	12	4 13

Nr.	Klinische Diagnosen	mechanische Beginn	Beatmung Ende	Dauer	Todestag	patholog.-anatom. Todesursache
1	1.Frühgeburt, 2.Hyalines Membran- syndrom, 3.Mikity-Wilson Syndrom	20.11.	27.12.	36 Tage	27.12.	dyschologische Bronchitis, Mukoviscidose?
2	1.Frühgeburt, 2.ANS, 3.Doppelseitiger Pneumothorax, 4.Candidasepsis	21.7.	9.8.	18 Tage	9.8.	Candidamykose
3	1.prinatale Dystrophie, 2.beginnende Spastik der unteren Extremitäten	5.1.	17.3.	71 Tage	überlebt	
4	Meckelsches Divertikel, Vitium cordis congenitum, Mongolismus	24.8.	3.9.	9 Tage	3.9.	Herz-Kreislauf- versagen
5	schwere Asphyxie, ANS, Zustand nach Langzeitbeatmung	14.11.	24.11.	9 Tage	überlebt	
6	postoperative Anurie, Herz- Kreislaufinsuffizienz, Pneumo- thorax	12.10.	27.11.	45 Tage	27.11.	Herz-Kreislauf- versagen
7	ANS bei intrauteriner Fruchtwas- seraspiration, Vit.cordis, Candidasepsis	20.6.	16.7.	25 Tage	12.8.	Candidamykose
8	offener Ductus Botalli, Ventrikel- Septumdefekt, Aortenisthmusstenose Candidasepsis	24.12.	17.2.71	40 Tg.voll 11 Tg.teil	überlebt	
9	Asphyxie, frühkindl.Hirnschaden, Bronchopneumonie, Mikrocephalus	14.11.	21.12.	37 Tage	21.12.	Bronchopneumonie hypoxämischer Hirnschaden

Tab. 2 Mittelwerte der untersuchten Säure-Base-Parameter

		3.-7. Tag	2. Woche	3. Woche
Segmente	n	12	12	31
Blut H^+	nMol/l $\bar{x}$	45,74	46,92	45,22
	S_{x_i}	$\pm 4,55$	$\pm 5,13$	$\pm 6,07$
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 1,32$	$\pm 1,48$	$\pm 1,09$
Blut pH	$\bar{x}$	7,339	7,328	7,345
Plasma pCO_2 Torr	$\bar{x}$	54,8	60,3	67,12
	S_{x_i}	$\pm 8,57$	$\pm 10,4$	$\pm 16,02$
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 2,47$	$\pm 3,01$	$\pm 2,88$
pCO_2 / H^+	$\bar{x}$	1,2	1,274	1,472
	S_{x_i}	$\pm 0,117$	$\pm 0,148$	$\pm 0,17$
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 0,034$	$\pm 0,043$	$\pm 0,031$
Plasma HCO_3 mÄq/l $\bar{x}$		29,4	31,2	36,1

$\bar{x}$ = Mittelwert
 S_{x_i} = Standardabweichg. d. Einzelwerts
 $S_{\bar{x}}$ = Standardabweichg. d. Mittelwerts

Tab. 3 Regressionen

$$H^+ = b \cdot pCO_2 + a$$

	3.-7. Tag	2. Woche	3. Woche	μ	10 Tage	2.+3. Tag	4.+5. Tag	6.+7. Tag	2.-4. Tag	5.-7. Tag
n	12	12	31	10	10	6	13	14	12	21
b_{yx}	0,428	0,402	0,364	0,270	0,270	0,372	0,264	0,387	0,333	0,300
a	22,29	22,73	20,81	30,12	30,12	26,05	30,93	25,06	27,085	29,646
s_{yx}	2,79	3,10	1,77	3,45	3,45	4,10	3,20	3,70	3,60	3,77
r	0,81	0,82	0,96	0,81	0,81	0,60	0,60	0,71	0,59	0,61

$$\frac{pCO_2}{H^+} = b \cdot pCO_2 + a$$

	3.-7. Tag	2. Woche	3. Woche	μ	10 Tage	2.+3. Tag	4.+5. Tag	6.+7. Tag	2.-4. Tag	5.-7. Tag
n	12	12	31	10	10	6	13	14	12	21
b_{yx}	0,0113	0,0115	0,0100	0,0124	0,0124	0,0120	0,0150	0,0100	0,0130	0,0100
a	0,581	0,580	0,800	0,532	0,532	0,490	0,380	0,590	0,460	0,630
s_{yx}	0,073	0,091	0,059	0,098	0,098	0,099	0,088	0,097	0,116	0,102
r	0,83	0,81	0,94	0,92	0,92	0,72	0,84	0,73	0,76	0,80

Zeichenerklärung: n = Anzahl der Segmente
 b_{yx} = Regressionskoeffizient
 a = Schnittpunkt Y
 s_{yx} = Streuung von b_{yx}
 r = Korrelationskoeffizient

Fortsetzung von Tab. 3

		$H^+ = b \cdot \frac{cap}{H^+} + a$		$pCO_2 = b \cdot pCO_{2art} + a$		$pH_{Astrup} = b \cdot pH_{IL} + a$		$pCO_2Astrup = b \cdot pCO_2IL + a$	
		48 Std	48 Std	48 Std.	48 Std				
n	25	25	25	25	25	11	11	11	11
b_{yx}	1,004	0,768	1,281	1,100	0,938	0,938	-3,86	-3,86	-3,86
a	2,86	10,45	2,429	0,329	0,438	0,438	4,2947	4,2947	4,2947
s_{yx}	5,682	2,435	7,24	2,04	0,0177	0,0177	4,2947	4,2947	4,2947
r	0,83	0,90	0,88	0,99	0,995	0,995	0,996	0,996	0,996

Regressionen von allen 263 Einzelmessungen ohne Segmentbildung

		$H^+ = b \cdot pCO_2 + a$		$pCO_2/H^+ = b \cdot pCO_2 + a$	
		1. Woche	2. Woche	3. Woche	3. Woche
n	71	35	195	71	195
b_{yx}	0,417	0,323	0,362	0,0065	0,0128
a	23,225	27,425	20,74	0,8355	0,5117
s_{yx}	3,52	3,64	2,55	0,114	0,097
r	0,78	0,69	0,91	0,59	0,82
					0,87

n = Anzahl aller pCO_2 Meßwerte
 b_{yx} = Regressionskoeffizient
a = Schnittpunkt Y
 s_{yx} = Streuung von b_{yx}
r = Korrelationskoeffizient

1
2
∞
1

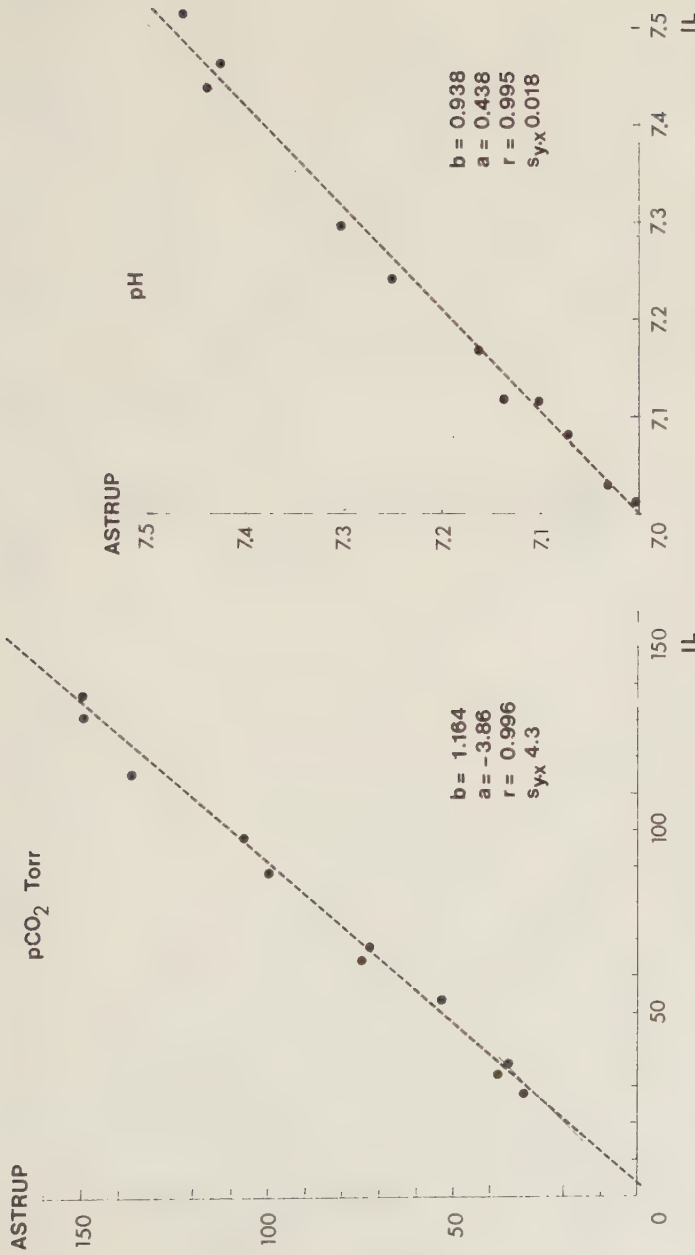


Abb.1: Korrelation der Wertepaare, die simultan mit dem Astrup'schen Äquilibrations- und Interpolations-
 links: CO₂ Partialdruck
 rechts: pH

Abb. 2: Korrelation der Wertepaare, die simultan aus arteriellem Blut und aus Kapillärblut bei
 Neugeborenen unter 2 Tage bestimmt werden.
 links: CO_2 Partialdruck
 rechts: Wasserstoffionenkonzentration

< 2 Tage

$[\text{H}^+]$

P_{CO_2}

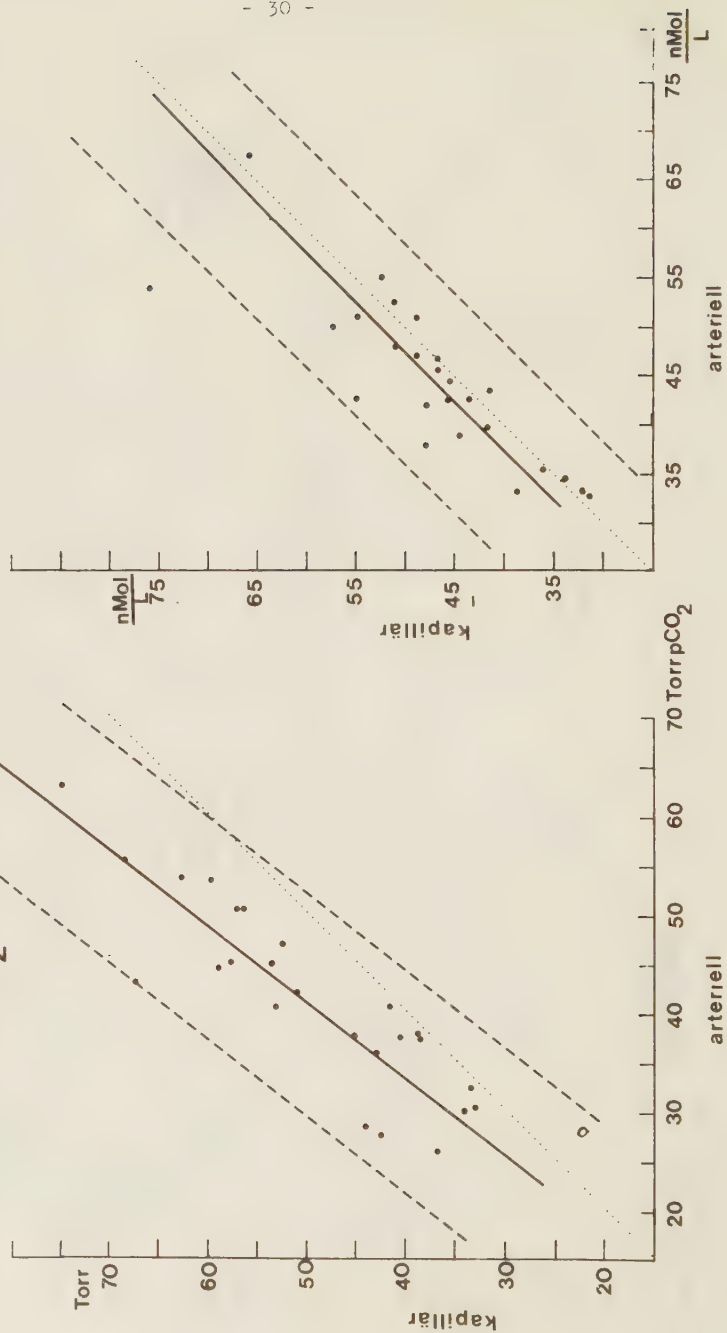
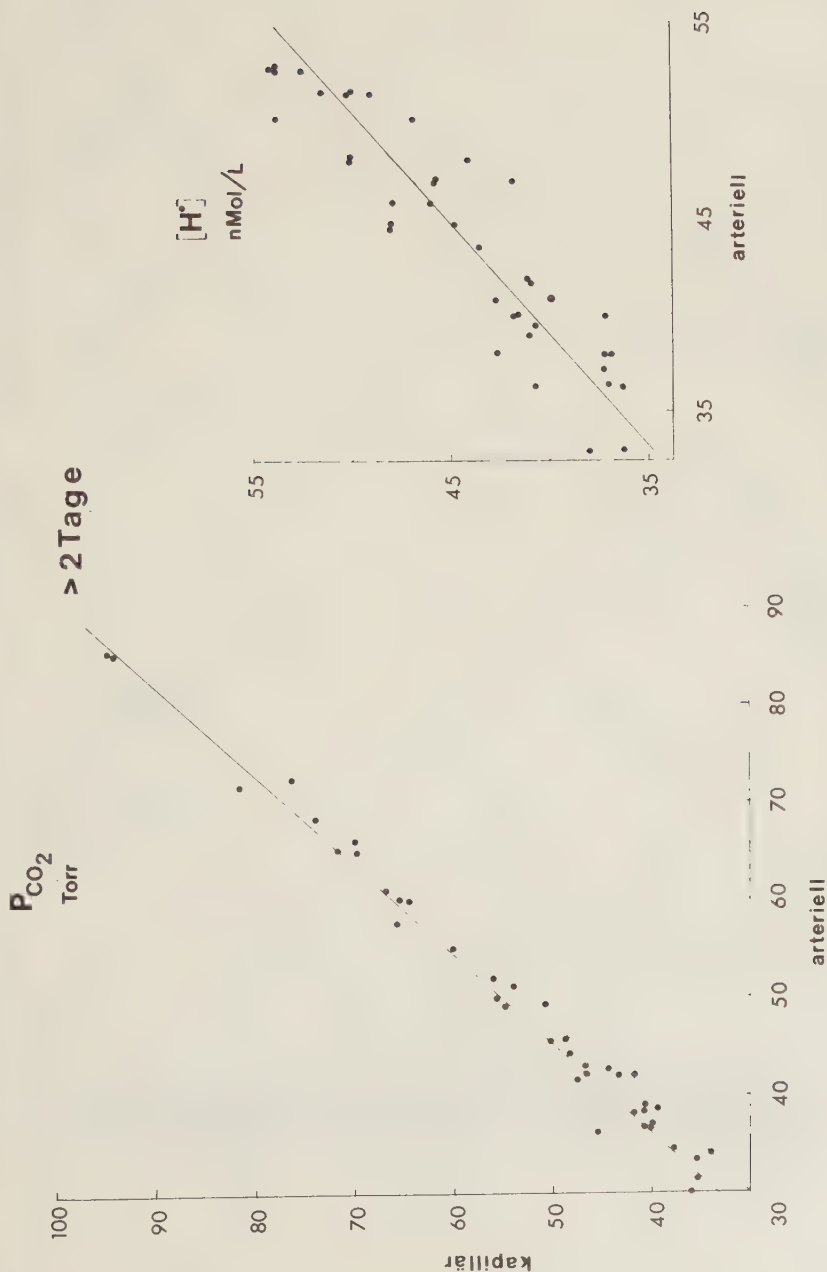


Abb.3: Korrelation der Wertepaare, die simultan aus arteriellem Blut und aus Kapillarblut bei Neugeborenen, älter als 2 Tage, gewonnen wurden.



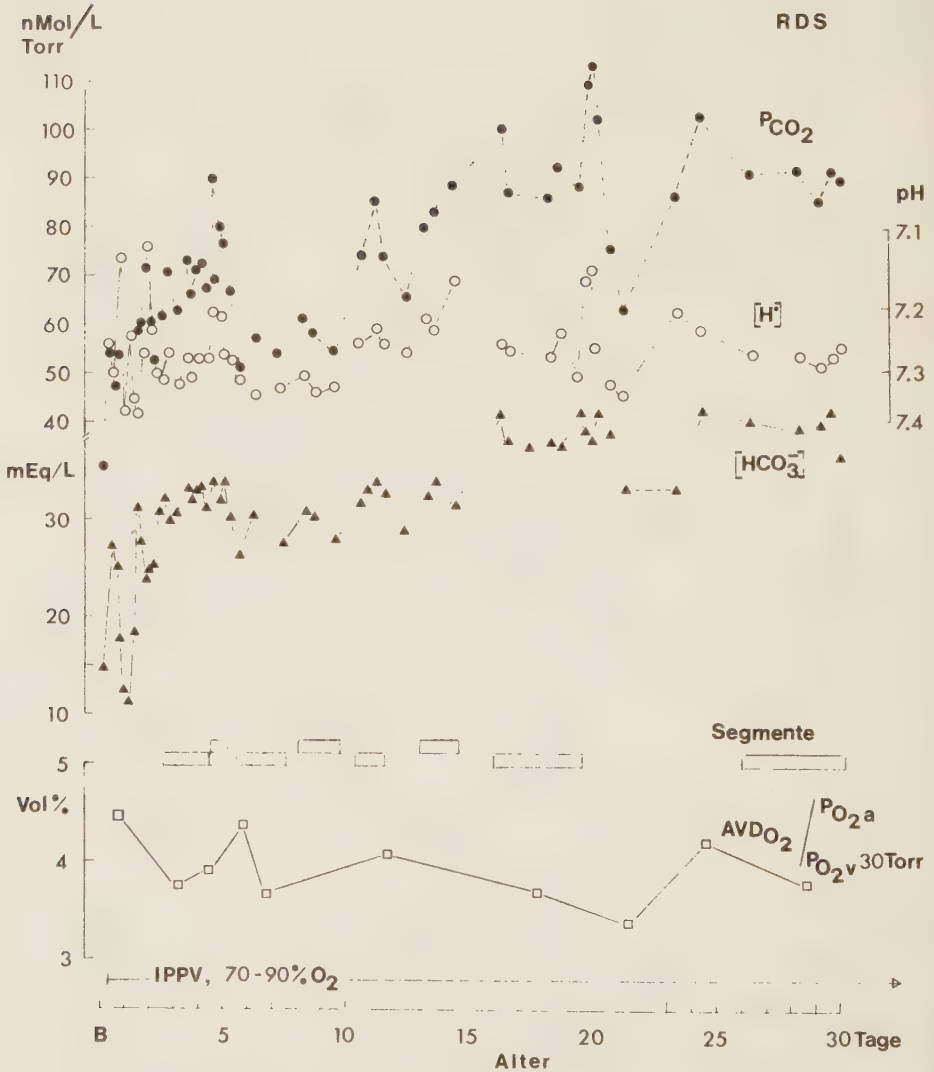


Abb.4: Verlauf der Größen CO_2 Partialdruck, pH, Plasmabikarbonatkonzentration sowie der O_2 Entladungskapazität (Erklärung im Text S.11) und Angabe der ausgewerteten Segmente bei einem 1020g schweren Frühgeborenen, das wegen idiopathischem Atemnotsyndrom mechanisch mit O_2 Konzentrationen zwischen 70 und 90% beatmet werden mußte.

95% SIGNIFICANCE BANDS

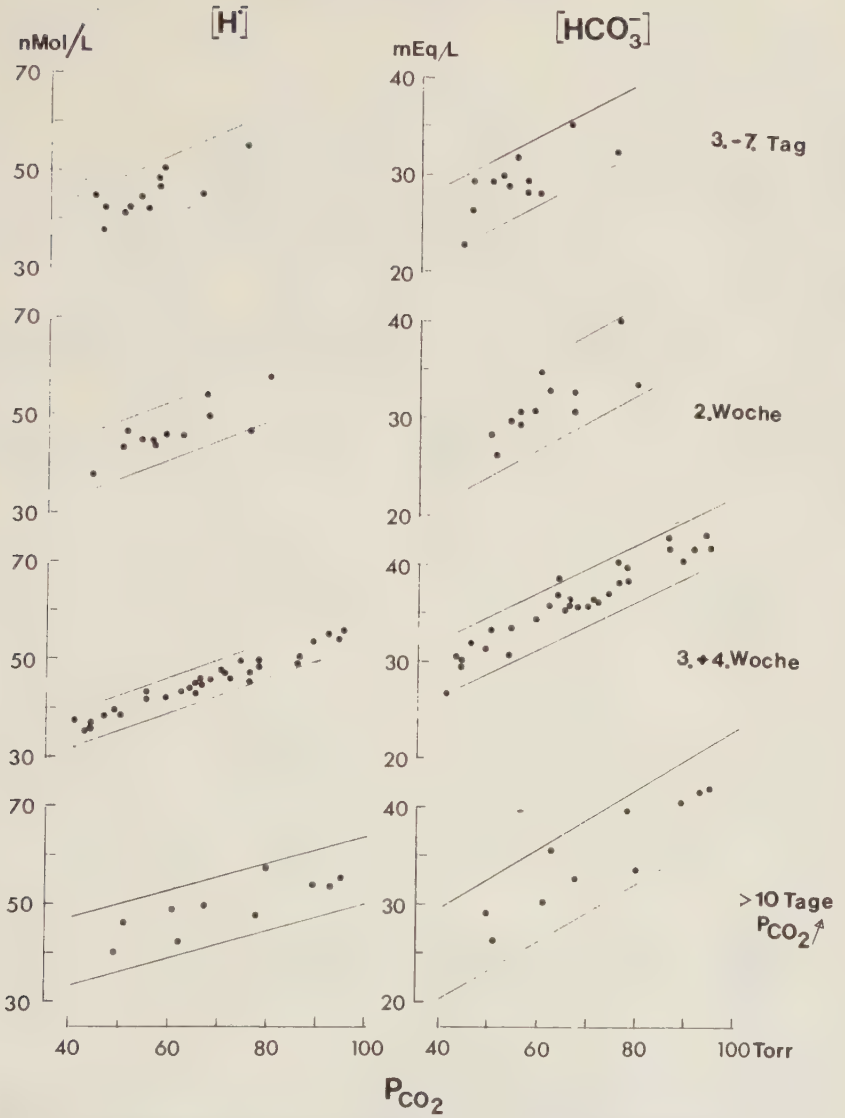
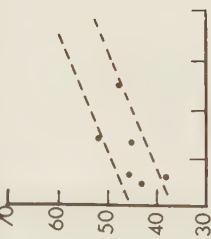


Abb.5: Signifikanzbanden (Mittelwert $\pm 2SD$) der Beziehungen Wasserstoffionen- bzw. Bikarbonatkonzentration zum arteriellen CO_2 -Partialdruck bei verschiedenen Alterskollektiven

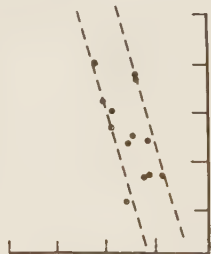
Abb. 6: Beziehungen zwischen Wasserstoffionen- bzw. Bikarbonatkonzentrationen zum arteriellen CO_2 -Partialdruck verschiedener Alterskollektive. (Aufteilung der jüngsten Altersgruppe vom 2.-7. Tag in jeweils 2 Tage)

2.+3.Tag

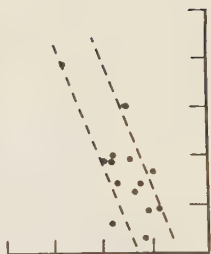
$[\text{H}^+] \text{ nMol/L}$



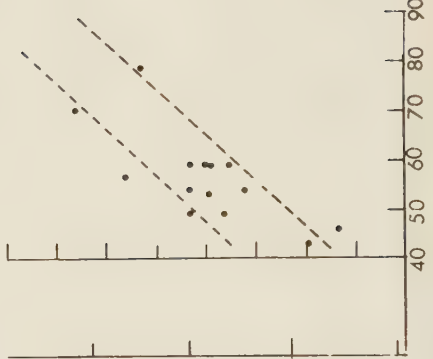
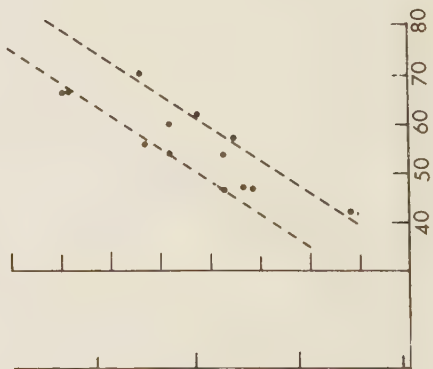
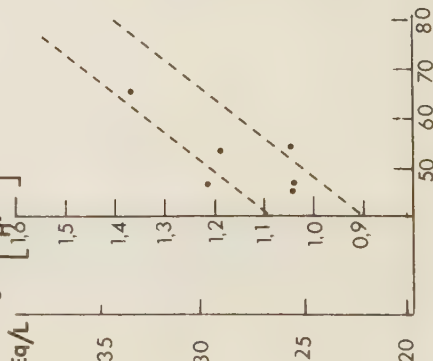
4.+5.Tag



6.+7.Tag



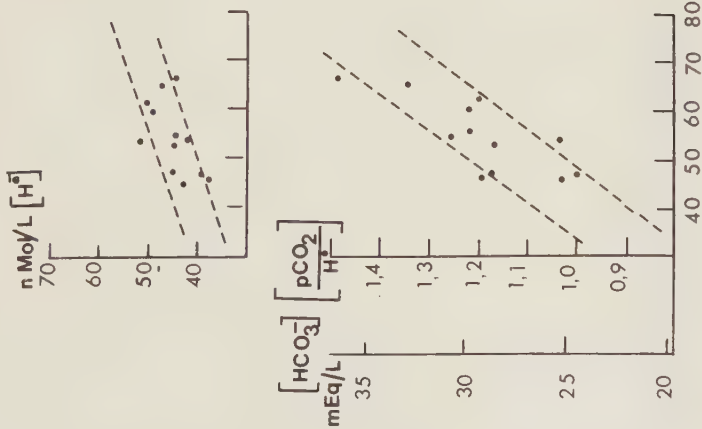
$[\text{HCO}_3^-] \text{ mEq/L}$



Torr pCO_2
Abb. 6

Abb. 7: Beziehungen zwischen Wasserstoffionen- bzw. Bikarbonatkonzentrationen zum arteriellen CO_2 -Partialdruck. Aufteilung der jüngsten Altersgruppe vom 2.-7.Tag in jeweils 3 Tage.

2.-4. Tag



5.-7.Tag

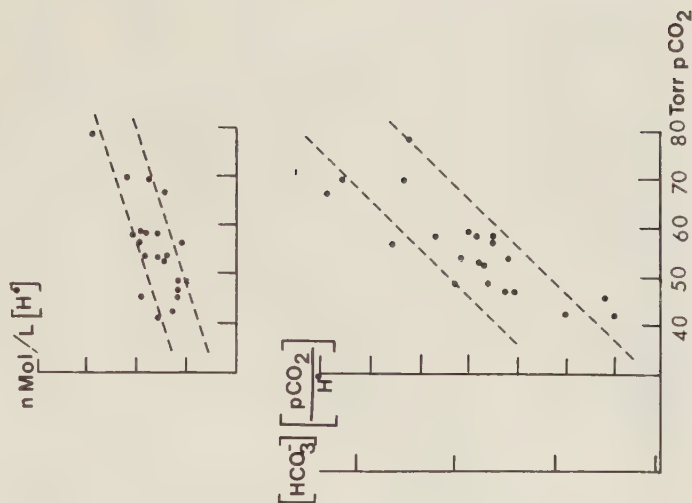


Abb. 8: Beziehung zwischen Chlorid- und Natriumkonzentration im Plasma bei chronischer CO_2 -Retention. Das schraffierte Areal kennzeichnet die normale äquimolare Relation.

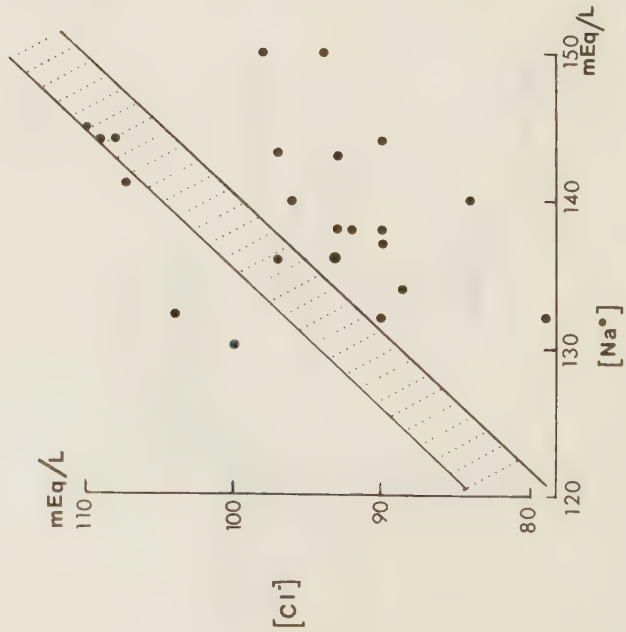
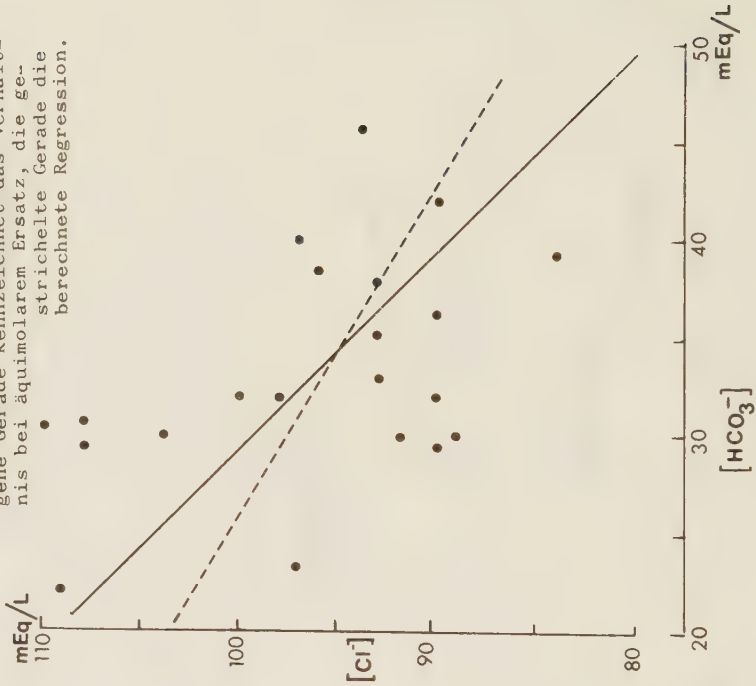


Abb. 9: Beziehung zwischen Chlorid- und Bikarbonatkonzentration im Plasma bei chronischer CO_2 -Retention. Die durchgezogene Gerade kennzeichnet das Verhältnis bei äquimolarem Ersatz, die gestrichelte Gerade die berechnete Regression.



- ① Neugeborene 1-5.Stunde MENTZEL et al.
 ⑤ Erwachsene EICHENHOLZ et al.

- ② 3-7.Tag
 ③ 2.Woche
 ④ 3-5.Woche

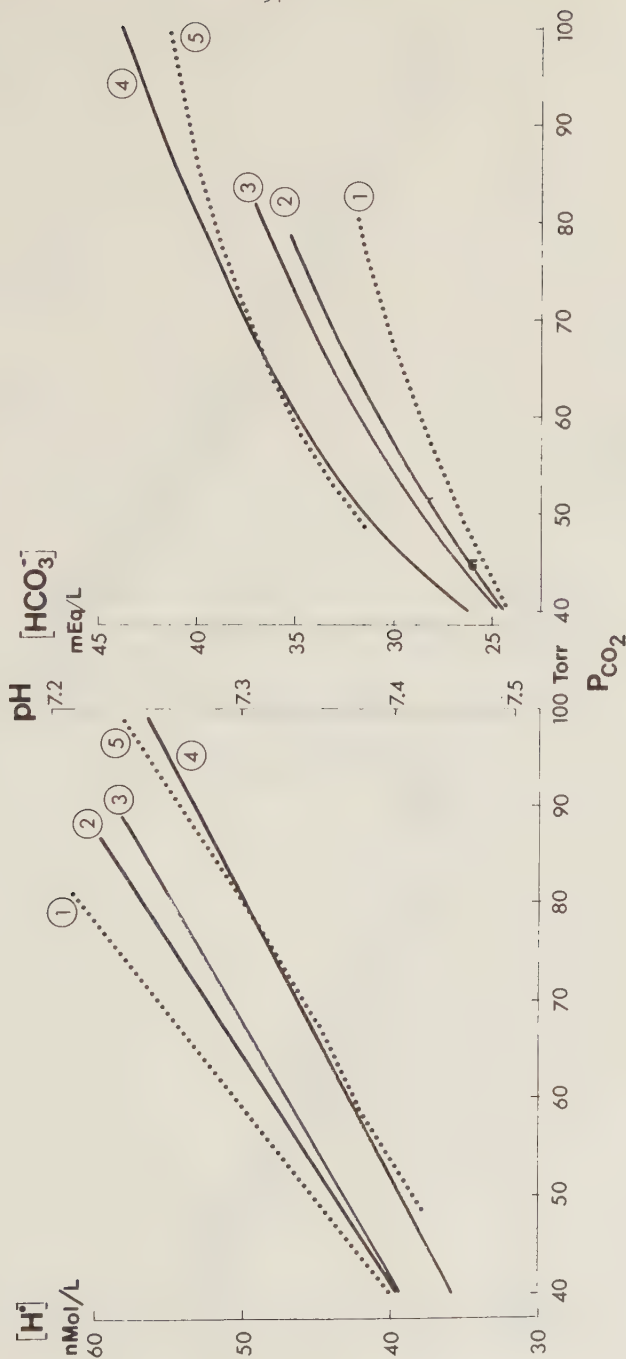


Abb.10: Gegenüberstellung der Abhängigkeit der Wasserstoffionenkonzentration (links) und der Plasmabikarbonatkonzentration (rechts) zum CO_2 -Partialdruck bei Neugeborenen mit CO_2 -Retention verschiedener Dauer (Kurve 1-4) und bei Erwachsenen mit chron. Hyperkapnie (Kurve 5).

Abb.11: Kurven 1, 2 und 3 sind mit Abb.10 identisch. Gegenüberstellung dieser Altersgruppen mit den Ergebnissen von Rückatmungsversuchen bei Hunden (000) und bei über 10 Tage alten Neugeborenen mit ausschließlich kontinuierlich steigenden $p\text{CO}_2$ Werten (Kurve 6).

⑥ >10Tage, $p\text{CO}_2$



9. LEBENSIAUF

Am 9.11.1946 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Otto Christel und seiner Ehefrau Amanda, geb. Oehmig, in Halle/Saale geboren.

Ich besuchte hier die Polytechnische und Erweiterte Oberschule und bestand 1965 das Abitur.

1966 begann ich das Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und legte dort 1967 die naturwissenschaftliche, im Wintersemester 1968/69 die ärztliche Vorprüfung ab.

1970, im 3. klinischen Semester, setzte ich mein Studium in München fort. Im Sommer 1972 bestand ich mit der Note sehr gut das Staatsexamen in Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

